ITEM 330 : ANTICOAGULANTS ORAUX

ANTIVITAMINE K

Physio

= Inhibition de la synthèse hépatique des facteurs vitamine K dépendants (prothrombine II, proconvertine VII, facteur hémophilique B IX, facteur Stuart X ainsi que sur les protéines C et S) donc action **indirecte** sur les facteurs de la coagulation vitamine K dépendants
- 2 familles = **coumarinique** (warfarine, acénocoumarol) ou **dérivé de l'indanedione** (fluindione)
- A noter que la protéine C (1/2 vie la plus courte) est la première à être inhibée d'où une possible hypercoagulabilité initiale
- **Forte absorption digestive**, **forte fixation protéique** et **métabolisme hépatique** : nombreuses interactions
- En pratique **Warfarine en 1ère intention** (- de risque immuno-allergique, meilleure demi-vie, 1 seule prise…)

Règles de prescription

Molécules	**Warfarine**	**Coumadine®**	½ vie = 35-45h	Durée = 96-120h	1 prise/j
	Fluindione (déconseillé par l'ANSM)	**Previscan®**	½ vie = 30h	Durée = 48h	1 prise/j
	Acénocoumarol	**Sintrom®**	½ vie = 8h	Durée = 36-48h	2 prises/j

Indication	- **Maladie thrombo-embolique veineuse** (TVP, EP) - **FA** avec FdR embolique, et CDP emboligènes - IDM compliqué d'un **thrombus mural, dysfonction VG sévère** ou **dyskinésie emboligène** - **Thrombophilie :** SAPL, déficit protéine C ou S, mutation facteur V Leyden ou facteur II	INR cible = **2,5** (**2 à 3**)
	- **Prothèse valvulaire mécanique** Fdr thrombo-embolique chez un porteur de prothèse : position non aortique, atcd thromboembolique, FA, OG dilatée, contraste intense dans l'OG, RM associé, FEVG < 35%, état d'hypercoagulabilité	INR = **2,5** à **4** selon le type de prothèse et sa position Avec prothèses récentes : 2,5 (2-3) si aucun FdR, 3 (2,5-3,5) si un seul FdR
Contre-indication	- **Allergie au médicament** - **Insuffisance hépatique sévère** - **Pendant toute la grossesse et surtout au 1er trimestre** (effet tératogène) et **allaitement** pour la fluindione - Association à risque car activité hypocoagulante (**pharmacodynamie**) : **aspirine à forte dose** (> 3 g/j), **AINS**, **autres anticoagulants et antiagrégants, ISRS, corticoïdes** - Association à risque **pharmacocinétique** (cf. ci-dessous tableau interaction médicamenteuse) - **Hémorragie active**	

Interactions médicamenteuses	Mécanisme	Potentialise les AVK	Inhibe les AVK
	Modification de l'absorption digestive	- **Ralentisseur du transit**	- **Laxatifs**, **cholestyramine** - **Antiulcéreux**
	Déplacement de la fixation protéique	- **AINS** ou aspirine à forte dose - **Sulfamide** (antibiotique, ADO…) - **Fibrate** - **Miconazole**	
	Diminution de l'élimination rénale	- Probénécide (Bénémide®)	
	Modification du catabolisme hépatique (action sur cytochrome)	- **Cimétidine** - **Allopurinol** - **Kétoconazole**	- **Barbiturique, carbamazépine**, **phénytoïne**, **méprobamate**, **rifampicine**, **griséofulvine** - **Inhibiteur de protéase** - **Azathioprine** - **Alcool, Millepertuis**
	Synthèse des facteurs vitamine K-dépendants	- **Insuffisance hépatique sévère** - Médicament : **AINS, amiodarone, quinine/quinidine**	- **Œstrogènes** - **Corticoïdes**
	Modification du taux de vitamine K	- **Cholestase** - **Antibiothérapie** *per os* (surtout **tétracycline, sulfamide**) - **Hyperthyroïdie**	- **Vitamine K parentérale** - **Aliments riche en vitamine K**

Effets indésirables	- **Risque hémorragique** - Coumariniques : **gastralgie, nausée, diarrhée, urticaire, alopécie, ulcération buccale** (Sintrom®) - indanedione : réaction immuno-allergique (néphrite, éruption, hépatite, aplasie) - **Embryopathie coumarinique** (tous AVK) : aplasie nasale, calcification épiphysaire, retard psychomoteur

<table>
<tr><td rowspan="3">Modalités de prescription</td><td>Avant traitement</td><td colspan="3">- Dépistage trouble de l'hémostase (INR, TCA), coagulation (NFS-plaquettes), insuffisance hépatique ou rénale, carte de groupe sanguin
- Débuter le traitement à 1 cp/j le soir préférentiellement (ou 3/4 de cp si sujet âgé, poids faible, insuffisant hépatique ou rénale) avec dosage de l'INR 2-3 jours après</td></tr>
<tr><td>Relai héparine-AVK</td><td colspan="3">- Introduction précoce des AVK (dès J1) sauf cas particulier
- Dosage de l'INR :
. 1er contrôle à 48-72h : recherche d'une hypersensibilité aux AVK si INR > 2
→ Diminuer les doses si INR trop élevé
. Contrôle à 3-5 jours puis toutes les 24-48h
- Arrêt de l'héparine :
. Après ≥ 4-5 jours de chevauchement
. Après 2 INR efficaces à 24h d'intervalle</td></tr>
<tr><td colspan="4">- Adaptation posologique par 1/4 de comprimé : dosage de l'INR tous les 2-3 jours, puis toutes les semaines jusqu'à stabilisation, puis 1 fois/mois
- Contrôle de l'INR si : hémorragie, diarrhée, vomissements, cholestase, introduction d'autres traitements
- Proscrire : injection intramusculaire ou extraction dentaire sous AVK
- Education avec carte de patient sous AVK et carnet</td></tr>
<tr><td>Modalités de prescription</td></tr>
<tr><td>Education</td><td colspan="4">- Surveiller l'apparition de saignements
- Eviter : sports violents, travaux dangereux (scie, tronçonneuse), alcool
- Ne pas modifier ou interrompre le traitement sans avis médical
- Prise médicamenteuse unique, à heure fixe, chaque jour, le soir de préférence
- Proscrire l'automédication par AINS, aspirine, antibiotique, somnifère ou miconazole</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Risque hémorragique</td><td>Risque modéré</td><td colspan="3">= Petite chirurgie (cutanée, cataracte…), soins dentaires, ponctions-biopsies… : possible sans arrêt des AVK, après vérification de l'INR dans les limites basses de la cible</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Risque important</td><td colspan="3">→ Objectif d'INR < 1,5 (ou < 1,2 si neurochirurgie)</td></tr>
<tr><td>FA faible risque embolique
MTEV à risque modéré
(> 3 mois)</td><td colspan="2">- Arrêt des AVK 3 à 4 jours avant, sans relai préopératoire par héparine
- Reprise des AVK le soir même, ou d'une héparine à dose curative si AVK non possibles et risque hémorragique contrôlé</td></tr>
<tr><td>Valve mécanique
FA à risque embolique
MTEV à haut risque
(< 3 mois ou récidivante)</td><td colspan="2">- Arrêt des AVK 4 à 5 jours avant
- Relai préopératoire par héparine à dose curative le lendemain de l'arrêt : interruption avant geste et reprise > 6h post-opératoire
- Reprise des AVK dans les 24 à 48h si possible</td></tr>
<tr><td rowspan="11">Hémorragie sous AVK</td><td colspan="4">- Incidence : 7,5 à 15%/an, dont 1 à 3% d'hémorragies majeures
- AVK = 1ère cause iatrogène d'hospitalisation
- FdR : forte variabilité de l'INR, INR élevé, non observance, longue durée du traitement
- Risque évalué par le score HAS-BLED : risque élevé si ≥ 3
HAS BLED -> Score sur 9 points maximum, 1 point par item : HTA avec PAS > 160 mmHg, dysfonction rénale ou hépatique AVC, saignement récent, INR labile, âge > à 65 ans, alcool ou médicaments</td></tr>
<tr><td rowspan="5">Surdosage asymptomatique</td><td colspan="4">= INR supérieur à la cible sans manifestation clinique :
- Hospitalisation si FdR : âge, antécédents hémorragique, comorbidité, isolement social
- Consultation au moindre saignement si prise en charge ambulatoire
- INR de contrôle le lendemain</td></tr>
<tr><td rowspan="4">CAT</td><td></td><td>INR cible = 2 à 3</td><td>INR cible ≥ 3</td></tr>
<tr><td>INR < 4</td><td colspan="2">Pas de saut de prise, pas de vitamine K</td></tr>
<tr><td>INR = 4 à 6</td><td>Saut de prise</td><td>Adapter posologie, pas de saut</td></tr>
<tr><td>INR = 6 à 10</td><td>Arrêt des AVK
Vitamine K orale = 1-2 mg</td><td>Saut de prise
Avis spécialisé pour prise éventuelle de vitamine K</td></tr>
<tr><td>INR > 10</td><td>Arrêt des AVK
Vitamine K orale = 5 mg</td><td>Avis spécialisé sans délai
Hospitalisation</td></tr>
<tr><td>Hémorragie non grave</td><td colspan="4">- PEC ambulatoire avec traitement de l'hémorragie (épistaxis…)
- CAT identique au surdosage asymptomatique
- Hospitalisation si persistance de l'hémorragie</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Hémorragie grave</td><td>≥ 1 critère</td><td colspan="3">- Hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels
- Instabilité hémodynamique : PAS < 90 (ou ⍰ 40 mmHg), PAM < 60 mmHg, signe de choc
- Nécessité d'un geste hémostatique urgent : chirurgical, radiologique, endoscopique
- Nécessité de transfusion de culot globulaire
- Localisation menaçant pronostic vital ou fonctionnel : intracrânienne, intra-spinale, intra-oculaire, rétro-orbitaire, hémothorax, hémopéritoine, hémopéricarde, hématome musculaire profond, syndrome des loges, hémorragie digestive aiguë, hémarthrose</td></tr>
<tr><td>CAT</td><td colspan="3">→ Hospitalisation, traitement du saignement (hémostase) ± culots globulaires si besoin
- Arrêt complet des AVK : objectif d'INR < 1,5
- PPSB humain (Kaskadil®) = CCP (concentré de complexe prothrombinique)
- Vitamine K = 10 mg, par voie oral ou IVL
- Contrôle de l'INR : 30 minutes après le PPSB et 6 à 8h après, puis 1/J
- Si INR à 30min reste > 1,5 : nouvelle dose de PPSB
- Relai héparine IVSE (avec TCA cible = 1,2 à 1,5) dès que INR < 1,5 si nécessité impérative de traitement anticoagulant</td></tr>
</table>

ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS

Pharmaco

= Inhibition directe et rapide :
. Du **facteur II** = thrombine (anti-IIa) : **DABIGATRAN** (Pradaxa®)
. Du **facteur Xa** (anti-Xa) : **RIVAROXABAN** (Xarelto®), **APIXABAN** (Eliquis®)
- **Elimination rénale** :
. Majoritaire (**80%)** pour le dabigatran
. **33%** pour le rivaroxaban
. **25%** pour l'apixaban
- En **2 prises/jour** pour le dabigatran et l'apixaban
- En **1 prise/jour** pour le rivaroxaban

Avantages

- **Efficacité très rapide** en 2h : ne nécessitant pas d'héparinothérapie préalable
- **Demi-vie courte (7-14h)**
- Efficacité similaire aux AVK voire supérieure (meilleur prévention AVC ischémique), avec meilleure tolérance (moins d'hémorragies intracrâniennes)
- **Aucune nécessité de surveillance** biologique de l'activité anticoagulante
- Peu d'interactions médicamenteuses (moins que les AVK), aucune interaction alimentaire

Inconvénients

- **Accumulation** possible si insuffisance rénale
- Un peu plus d'hémorragies **digestives et génitales**
- Pas de monitoring du degré d'anticoagulation vraiment fiable
- Pas d'antidote (PPSB à faire mais imparfait) sauf pour le dabigatran mais peu accessible
- Non indiqué chez les patients porteurs d'une FA valvulaire (RM ou prothèse mécanique)
- **Effets indésirables** :
. Communs aux AOD : hépatite, thrombopénie, hypersensibilité dont éruption cutanée
. Propre au rivaroxaban : agranulocytose
. Propre à l'apixaban : alopécie
. Propre au dabigatran : troubles digestifs

Règles de prescription

Indication

- **FA non valvulaire** avec score CHADS-VASc ≥ 1
- **Prévention primaire de MTEV en chirurgie orthopédique** (prothèse de hanche ou de genou ++)
- **Traitement curatif des MTEV**
- **Post-SCA** (AMM uniquement pour le rivaroxaban)

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Prévention MTEV en orthopédie	75 ou 110 mg x 2/jour	**10 mg**/jour	2,5 mg x 2/jour
FA non valvulaire	110 ou 150 mg x 2/jour	**15 ou 20 mg**/jour	5 mg x 2/jour
TVP ou EP	110 ou 150 mg x 2/jour Après 5-7j d'héparine	**15 mg x 2/j** pendant **21 jours** Puis **20 mg**/j	10 mg x 2/j pendant 7j Puis 5 mg x 2/j Puis après 6 mois de ttt 2,5 mg x 2/j en prévention des récidives
Post-SCA	ø AMM	**2,5 mg x 2/j**	ø AMM

Contre-indication

- **Insuffisance rénale sévère < 30 mL/min** (sauf **apixaban** : < **15** ml/min)
- **Insuffisance hépatique sévère**
- **Valves cardiaques mécaniques**
- **Rétrécissement mitral serré**
- Prise concomitante de **médicaments à risque d'interaction**
- **Saignement évolutif** ou **lésion organique susceptible de saigner**
- **Altération de l'hémostase**

Interactions

- **Pharmacocinétiques :**
. **Inhibiteurs du CYP 450** des P-glycoprotéines : amiodarone, vérapamil (pour dabigatran), quinidine, tacrolimus (pour dabigatran), érythromycine, clarithromycine, naproxène, azolés (pour apixaban et rivaroxaban), inhibiteur de protéase (pour apixaban et rivaroxaban)
. **Inducteurs du CYP450** des P-glycoprotéines : rifampicine, anticomitiaux (phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine), millepertuis
- **Pharmacodynamiques :**
. **Majeures :** héparines, Fibrinolytiques, AVK, autres AOD
. **Non majeures :** antiagrégants, AINS, ISRS, Corticoïdes (ulcères, fragilité vasculaire)

Surveillance

- **Bilan préthérapeutique** : **fonction rénale**, **NFS, bilan de coagulation, bilan hépatique**
- Suivi : perturbations fréquentes du bilan de coagulation (TP/TCA), non quantitative de l'effet

En cas de saignement

- **Dabigatran** : **antidote** spécifique (immunothérapie IDARUCIZUMAB)
- **Feiba®** : mélange de **PPSB** et **facteur VIII**

Causes d'échec d'anticoagulation	Par ordre de fréquence décroissante, facteur influençant la récidive ou la survenue de thrombose : - Limite du bénéfice des anticoagulants (réduction incomplète du risque de thrombose, notamment dans la FA et la prévention en milieu orthopédique) - Observance (notamment pour les AOD), souvent surestimée (dosage des AOD possibles) - Interaction médicamenteuse (exemple inducteur enzymatique) - Autres mécanismes (exemple dissection dans les AVC) - Thrombophilie majeure (syndrome des anticorps antiphospholipides, thrombose paranéoplasique) - Erreur diagnostique